Mcd 34

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Professor Dr. K. H. Schäfer)

Zur Genetik der Incontinentia Pigmenti

(Bloch-Sulzberger)

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Richard Loeber
aus Otjiwarongo, Südwest-Afrika

Hamburg 1961

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Professor Dr. K. H. Schäfer)

Zur Genetik der Incontinentia Pigmenti

(Bloch-Sulzberger)

UNIV. BIBLIOTHEK LEIPZIG

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Richard Loeber
aus Otjiwarongo, Südwest-Afrika

Hamburg 1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

am 23.8.61

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Dekan : Prof. Dr. Prévôt

Referent : Privat-Doz. Dr. Lenz

Korreferent: Prof. Dr. Schäfer

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Dozent Dr. W. Lenz für die Überlassung des Themas sowie für gewährte Hilfe und Unterstützung bei meiner vorliegenden Arbeit zu danken.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Eigene Beobachtungen	4
Zusammenfassung des klinischen Bildes und Differentialdiagnose	17
Ätiologische Hypothesen in der Literatur	18
Besprechung des familiären Vorkommens	19
Die Genetik der Incontinentia pigmenti	26
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	34

Einleitung

Im Jahre 1925 berichteten BLOCH, LECHLEUTHNER und BARDACH unabhängig voneinander über eine bis dahin unbekannte Pigmentanomalie der Haut. BLOCH und SULZBERGER fanden bei ihrem Fall in der Basalschicht der Epidermis einen stark verringerten Pigmentgehalt, dagegen in der oberen Cutis reichlich Chromotophoren mit scholligen Melanin. Da normalerweise das Hautpigment der Epidermis nach außen abgestoßen wird, nahmen sie eine erhöhte Durchlässigkeit der Basalzellen für das Melanin an. Sie prägten den Namen Incontinentia pigmenti, der von der Mehrzahl der Autoren beibehalten wurde. Andere Namen wie Melanosis corii degenerativa (SIEMENS), Dermatose pigmentaire (SIEMENS-BLOCHsche Erkrankung) und Melanosis cutis linearis sive systematica (CAROL und BOUR) haben sich nicht durchsetzen können.

Die spritzerartigen, streifig oder wirbelförmig angeordneten Pigmentflecke sind sehr charakteristisch. Sie finden sich hauptsächlich an den seitlichen Partien des Stammes, den Axillen, Leistenbeugen und den Extremitäten. Die Anordnung der schiefergrauen bis schmutzigbraunen Flecken scheint einen segmentalen Verlauf in Richtung der BLASCHKOschen Naevuslinien zu nehmen, ohne streng an dieses Schema gebunden zu sein. Im Bereich des Stammes verlaufen die Flecken vorwiegend quer, an den Extremitäten vorwiegend in Längsrichtung. Unmittelbar nach der Geburt sind entzündliche Knötchen, Quaddeln, Pusteln und Blasen sichtbar. In den ersten Monaten kommt es schubweise zu neuen Eruptionen des papulovesikulösen Hautausschlages. Die Pigmentation tritt später an den primär affizierten Stellen auf, die etwas atrophisch und eingesunken sind. Im Laufe des

ersten und zweiten Lebensjahrzehntes pflegen die Pigmentflecke allmählich zu verschwinden und kaum sichtbare atrophische Streifen zu hinterlassen. Im entzündlichen Stadium ähnelt die Krankheit der Dermatitis herpetiformis DUHRING und geht, wie diese, mit einer Eosinophilie in Blut und Bläscheninhalt einher. Mehrfach wurden daher Fälle von Incontinentia pigmenti im entzündlichen Stadium unter der Diagnose Dermatits herpetiformis beschrieben.

Außer an der Haut finden wir Veränderungen an den Augen, den Zähnen und am Nervensystem. Zu den Anomalien der Augen zählen: Katarakte, das Pseudogliom und Strabismus. Zahnaplasien und Hypoplasien sind in allen Fällen, die röntgenologisch untersucht worden sind, beobachtet worden. Die vorhandenen Zähne erscheinen manchmal pflockförmig deformiert oder spitz zulaufend. Eine Beteiligung des Nervensystems kann sich unter dem Bild der spastischen Tetraplegie und epileptiformer Krämpfe äußern. Eine umschriebene Alopezie vom Typus der Pseudopelade BROCQ wurde in vielen Fällen beobachtet.

Sehr auffallend ist die Tatsache, daß ganz überwiegend Mädchen an Incontinentia pigmenti erkranken. In der Literatur kommen auf 185 weibliche Patienten nur 6 sichere und ein fraglicher männlicher. Männliche Fälle wurden von CRAMER und SCHMIDT, LAHIRI, PHILPOTT, OLDFELT, SEIDLMAYER und COLE beschrieben. Ein Fall von ALMQUIST wurde von SULZBERGER (1938) zitiert, aber nie publiziert. Bei den anderen Fällen handelt es sich um sichere Incontinentia pigmenti. In keinem dieser Fälle bei Knaben wurde familiäres Vorkommen beobachtet.

Eine weitere Besonderheit der Erkrankung ist ihr familiäres Vorkommen. In 22 Familien der Literatur waren zwei oder mehr weibliche Mitglieder betroffen. Hierbei sind die Falle mitberücksichtigt,

in denen die Mütter vermutlich die Anomalie hatten, dies aber nur durch Nichtanlage mehrerer bleibender Zähne erkennbar war.

Wir haben weitere 9 Ausgangsfälle und 8 sekundäre Fälle in den Familien untersuchen können. Hierbei handelt es sich ausschließlich um weibliche Patienten. Zwei weitere Mädchen mit Incontinentia pigmenti, die in der Universitäts-Hautklinik beobachtet worden sind, konnten wir aus äußeren Gründen nicht untersuchen. Insgesamt kämen also unter den in der Literatur veröffentlichten und den eigenen Beobachtungen auf 204 weibliche 6 (7?) männliche Patienten.

Zu besonderem Dank verpflichtet sind wir Herrn Dr. Müller vom Krankenhaus St. Georg, Herrn Prof. Dr. Herzberg von der Universitäts-Hautklinik Hamburg (Dir. Prof. Dr. Dr. Kimmig), Herrn Dozent Dr. Hansen von der Universitäts-Kinderklinik Kiel, Herrn Oberarzt Dr. Glander von der Kinderklinik des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg, die uns freundlicherweise ihre Unterlagen und Anschriften von betroffenen Patienten zukommen ließen und Herrn Prof. Dr. Hausser von der Zahn- und Kieferklinik Hamburg-Eppendorf, der die Röntgenuntersuchung der Zähne durchführen ließ.

Die vorliegende Arbeit will versuchen, einen Beitrag zur Genetik der Incontinentia pigmenti zu geben. Zugrundegelegt wurde die zugängliche Literatur, ergänzt durch briefliche Mitteilungen von Carney, Elefant, Gasteiger, Gertler, Holtz, Kalafatic, Küster, Lapiere, Philpott, Rubin, Schulze, Scott, Siemens, Wollensak und die eigenen Beobachtungen. Einige Mitteilungen waren im Original nicht zugänglich: Ito, Kalafatic, Kitamura, Pierini und Sukurane, Rozehnal und Vodicka und Seminario.

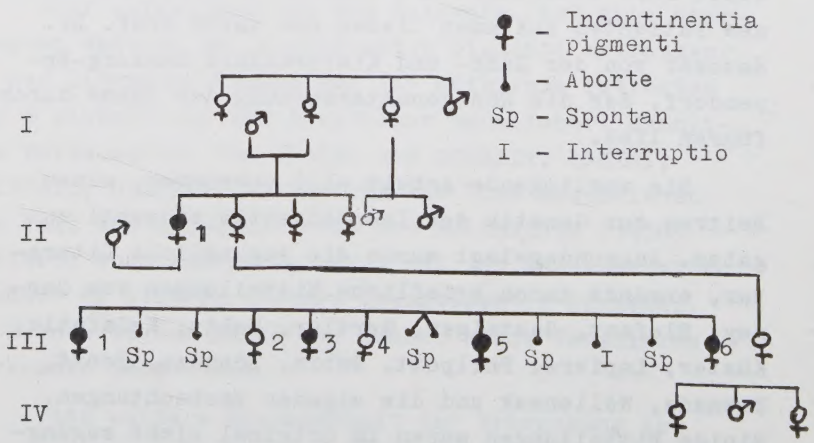
Eigene Beobachtungen

Fall 1

In dieser Familie sind die Mutter und vier Töchter von den Incontinentia pigmenti betroffen. Bei der Mutter (II,1) fanden sich im Bereich beider Waden ausgedehnte atrophische Streifen. Tatsächlich konnte ihre noch lebende Mutter bestätigen, daß im Neugeborenenalter entzündliche Haut- und Augenerscheinungen bestanden hatten. Mit 20 Jahren hatte sie noch einen Milchzahn, der extrahiert wurde und kein bleibender folgte. Bei der Untersuchung im Alter von 45 Jahten waren keine Zähne mehr vorhanden. Die Mutter ist die Älteste von vier Geschwistern. Sie hatte außer 2 gesunden Mädchen und 4 betroffenen Mädchen 5 Fehlgeburten (s. Abb. I).

Abbildung I

Stammbaum zu Fall 1 mit familiären Vorkommen



Die wesentlichsten Daten über Haut-, Augen- und Zahnstörungen in der Familie sind in der Unterschrift zu dem Stammbaum der Abbildung zusammengefaßt.

III,1 G.R., geboren am 7. 10. 1936. Das Mädchen hatte bei der Geburt über den ganzen Rumpf, an Extremitäten und Kopf linsengroße gerötete, deutlich erhabene Hauterscheinungen. Später traten auf diesen Stellen Bläschen auf, die mit Eiter gefüllt waren. Das Kind wurde mit der Diagnose Pemphigus neonatorum in ein Krankenhaus eingewiesen. Am 30. 10. zeigten sich an den Leistenbeugen, der Beugeseiten der Unterschenkel und an den Halsfalten schmierige Ulcera. In den nächsten Wochen folgten mehrere Bläschenschübe, vorwiegend am Rücken und behaarten Kopf. Am 11. 12. wurde das Kind aus dem Krankenhaus entlassen. Bei der Nachuntersuchung am 10. 3. 1937 waren die Ulcera abgeheilt und hatten flächenhafte Narben hinterlassen. Der Durchbruch der Zähne war verspätet. Der röntgenologische Zahnstatus ergibt ein Fehlen von $\frac{2\,/\,2\,4\,5\,7}{2\,/}$. Das rechte Auge ist voll sehfähig, links kann nur Lichtschein wahrgenommen werden. Am Kopf haarlose Stellen. Die geistige Entwicklung war normal.

III,3 H.R., geboren am 19. 10 1940. Bei der Geburt waren streifenförmig angeordnete Bläschen, die nach Abheilung Pigmentflecke hinterließen. Mit 16 Jahren waren noch Pigmentflecke im Bereich der rechten Mamma und am linken Oberschenkel und am Kopf haarlose Stellen zu erkennen. Mit dem linken Auge kann nur hell und dunkel unterschieden werden. Der röntgenologische Zahnstatus ergibt ein Fehlen von $\frac{2\,/\,2\,5\,7}{2\,/}$.

III,5 K.R., geboren am 9. 8. 1946. Nach der Geburt streifenförmig angeordnete Bläschen am Stamm und an

den Beinen. Die Pigmentierung war weniger ausgebildet als bei den anderen betroffenen Schwestern. Mit 11 Jahren waren noch einige feine Pigmentflecke an der rechten Thoraxhälfte vorhanden. Weiterhin fielen feine atrophische Narben an den Waden und in den Achselhöhlen auf. Die Augen waren normal. Der röntgenologische Zahnstatus zeigt das Fehlen folgender Zähne $\frac{2 / 2 \quad 7}{7}$ mit einer Verlagerung von $\frac{7\,5 \;/\; 3\,4}{5}$

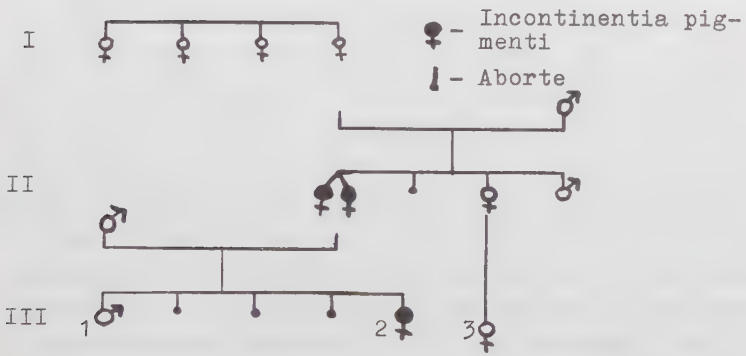
III,6 M.R., wurde am 11. 3. 1949 geboren. Kurz nach der Geburt wurden Hautinfiltrationen mit Blasenbildung bemerkt, hauptsächlich im Bereich des Rumpfes und der Extremitäten. Am 4. Lebenstag bekam das Kind schwere Krämpfe, die sich in den folgenden Tagen mehrmals wiederholten, so daß eine Gehirnblutung angenommen wurde. In den nächsten Monaten traten erneute Schübe von Bläschen in streifiger Anordnung auf, die dann unter Hinterlassung graubrauner Pigmentierung abheilten. Im Alter von 6 Monaten wurde das Kind wegen starker Unruhe der Augen stationär aufgenommen. Die Untersuchung ergab rechts einen normalen Befund, links eine Ablatio retinae als frische große Blase. Mit 3 Jahren traten Krampfanfälle auf, die mehrere Stunden dauerten. Eine Luftencephalographie zeigte ein symmetrisch stehendes, nicht sicher verändertes Ventrikelsystem. Die weitere geistige und körperliche Entwicklung war stark verzögert. Die ersten Zähne brachen mit 8 Monaten durch. Freies Sitzen erlernte das Kind mit 12 Monaten, erst mit 6 Jahren konnte es laufen und sprechen. Im 8. Lebensjahr waren noch dunkelbraune unregelmäßig geformte Pigmentflecke, vorwiegend an den Thoraxseiten, rechts stärker als links zu erkennen. An den Unterschenkeln fanden sich innen und hinten streifenförmige Pigmentierungen sowie feine streifenförmige Hautatrophien.

Das Kind hatte eine spastische Tetraplegie mit starker Beteiligung der Adduktoren, rechts stärker ausgebildet als links. Es war erheblich retadiert in der geistigen Entwicklung. Das linke Auge war amaurotisch, rechts fand sich eine Optikusatrophie. Bei der röntgenologischen Zahnuntersuchung fehlten folgende Zähne: $\frac{8\ 7\ 5\ 2\ /\ 2\ 5\ 7\ 8}{8\ 7\ \quad /\ 4\ 7\ 8}$.

Fall 2

Abbildung II

Stammbaum zu Fall 2



Bei der Mutter (II,1) waren keine Pigmentationen mehr vorhanden. Mehrere Milchzähne sollen gefehlt haben. Da eine gründliche Untersuchung nicht möglich war, müssen wir uns auf die Angaben der Mutter stützen, nach denen einige Backenzähne im Ober- und Unterkiefer und ein Schneidezahn im Oberkiefer nie zum Durchbruch gekommen seien. Im Oberkiefer trug die 35jährige Frau eine Prothese. Die vorhandenen Zähne waren klein. Folgende Zähne waren vorhanden: $\frac{4\ 3\ 2\ 1\ /\ 1\ 2\ 3\ 4\ 5}{}$. Die Mutter der Patientin hatte außer der erkrankten Tochter einen Knaben. Zwischen diesen beiden Geschwistern waren drei Fehlgeburten.

Bei der 35jährigen Zwillingsschwester (II,2) waren an den Beinen, links stärker als rechts, mehrere atrophische Streifen zu erkennen und in der linken Achselhöhle noch ein handtellergroßer Pigmentfleck. Die Patientin hatte eine spastische Tetraplegie und eine Mikrocephalie. Sie hatte Krämpfe von den ersten Lebenstagen an, eine undeutliche Sprache und einen Strabismus divergens. Mehrere bleibende Zähne fehlten. Auch das Milchgebiß soll unvollständig gewesen sein. Die folgenden Zähne waren vorhanden: $\frac{6\ 5\ \ 3\ II\ 1\ /\ 1\ \ V\ 6}{6\ 5\ 4\ 3\ \ /\ \ 2\ 3}$. $\frac{II\ /}{}$ war sehr klein. Es kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob es sich hier noch um einen Milchzahn handelt.

Bezüglich der Erkrankung des Kindes (III,2), das in der Kieler Universitäts-Kinderklinik beobachtet wurde, verweisen wir auf den ersten Fall der Veröffentlichung durch BURMEISTER. Das Kind hatte nach der Geburt Pusteln, die vorwiegend an den Beinen lokalisiert waren, sich zu Hyperkeratosen entwickelten und schließlich unter Hinterlassung einer Pigmentierung abheilten. Im Blut fand sich eine Eosinophilie von 47 %. An Rumpf, Kopf und Beinen fanden sich typische Pigmentationen. Die Zahnkeime der Eckzähne und zweier Molaren fehlten. Später wurde ein Krampfanfall beobachtet. Bei der Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren fanden sich nur die folgenden Milchzähne: $\frac{/\ I\ \ III\ \ IV}{I\ /\ I\ \ II\ \ III}$.

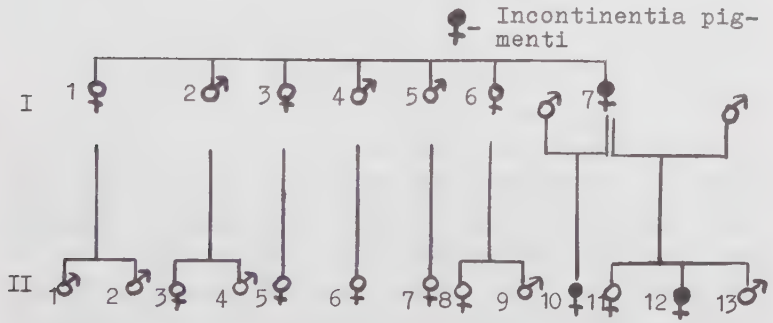
Fall 3

Die Mutter (I,7) ist die Jüngste von 7 Geschwistern (s. Abb.). Bei der Untersuchung fanden wir an den Waden deutliche atrophische Streifen. Sie gibt an, auf dem rechten Auge, das im Vergleich zu dem linken kleiner erscheint, immer schwach gesehen zu haben. Rechts unten sollen nie Backenzähne vorhanden gewesen sein, dagegen seien links mehrere gezo-

gen worden. Die folgenden Zähne waren vorhanden: $\frac{7\ 5 \quad 1/2\ 3\ 4\ 5\ 7}{4\ 3\ 2\ 1/1\ 2\ 3\ 4\ 7}$. Außer zwei betroffene Mädchen hat sie ein gesundes Mädchen und einen gesunden Knaben geboren, der mit 8 Monaten an der Folge eines Sturzes starb. Sie hatte keine Fehlgeburten.

Abbildung III

Stammbaum zu Fall 3



II,10 B.M. wurde 1953 geboren. Kurz nach der Geburt traten an Kopf, Fingern und Zehen, später am ganzen Körper, Papeln und Pusteln auf. Die Behandlung mit Aureomycinsalbe brachte keinen Erfolg. Das Blutbild ergab eine Eosinophilie von 9 %. Das Kind verbrachte 3 Monate unter der Diagnose Pemphigus in einer Kinderklinik. In der Folgezeit traten schubweise am ganzen Körper Bläschen auf, die bei der Abheilung eine braune Pigmentation hinterließen. An den unteren Extremitäten hatten die Pigmentflekke eine streifige Anordnung. Die ersten Zähne brachen mit 9 Monaten durch. Mit $1^1/2$ Jahren soll das Kind laufen gelernt haben.

Bei dem 7 Jahre alten Mädchen war von den Pigmentierungen kaum noch etwas zu sehen. Im Bereich des rechten Fußrückens erkennt man kleine schwach-

pigmentierte Streifen. An den unteren Extremitäten fällt eine feine atrophische Streifenmusterung auf. Am Rücken erkennt man einen schrägen Streifen mit atrophischem Charakter. Bei der Beobachtung fällt auf, daß das Kind schlecht spricht. Die Augen sind normal. Am Kopf waren noch einige haarlose Stellen vorhanden.

II,12 S.V. wurde am 16. 8. 1958 geboren. Bei der Geburt war das Kind am ganzen Körper von einem "urtikariellen Exanthem" befallen, auf dem sich kleine Bläschen bildeten. Das Blutbild zeigte eine Eosinophilie von 26 %. Bis zum 3. Lebensmonat traten mehrere entzündliche Schübe auf. Später bildete sich eine schmutzigbraune Pigmentierung in bizarrer Anordnung. Im 2. Lebensjahr traten gehäufte Krampfanfälle auf. Am Rumpf und Extremitäten findet sich eine unregelmäßig verteilte, schmutzigbraune Pigmentation. An den seitlichen Partien des Stammes ist die Pigmentation annähernd symmetrisch und linienförmig und bevorzugt die Leistenbeugen. Die einzelnen Pigmentflecke haben eine verschiedene Form und Größe. In der rechten Achselhöhle konfluiert die Pigmentation zu einer begrenzten Fläche, die sich bis zur Brustmitte hinzieht. Am Stamm verlaufen die unregelmäßigen Spritzer mit Ausläufern quer bis zur Linea alba. An den Beinen ist die Längsstreifung mehr zu den Seiten und Waden verlagert, während die Pigmentation am Fußrücken mehr netzartigen Charakter annimmt. Die Pigmentation an den Armen ist viel geringer, an den Handrücken als schwache und spärliche Ausläufer zu erkennen. Der Zahndurchbruch erfolgte sehr spät. Mit 12 Monaten war nur ein Zahn I/ vorhanden. Mit $1^{11}/_{12}$ Jahren waren folgende Zähne $\frac{IV\ \ I\ /\ \ I\ \ IV}{IV\ II\ /\ II\ \ IV}$ vorhanden, wobei am Unterkiefer die beiden seitlichen Schneidezähne pflockförmig deformiert waren.

Fall 4

Familien-Anamnese: In der Familie sind keine Hautkrankheiten bekannt. Die Mutter hat noch eine ältere Schwester und einen älteren Bruder. Keine Fehlgeburten. An den Waden der Mutter waren fragliche feine atrophische Streifen zu erkennen, wegen Krampfadern aber nicht einwandfrei zu beurteilen. Der Zahnstatus der Mutter $\frac{7 \quad 2\,1/}{7\ 5\ 4\ 3\ 2\ 1/}$ $\frac{1\ 2\ 3\ 4 \quad 6\ 7}{1\ 2\ 3\ 4\ 5 \quad 7}$ mit fehlenden Zähnen, ließ an eine eventuell durchgemachte Incontinentia pigmenti denken. Angeblich sei das Gebiß aber vollständig gewesen. Da Hauterscheinungen in der Kindheit verneint wurden, ist eine sichere Beurteilung nicht möglich.

Die Patientin wurde als einziges Kind der Familie am 8. 1. 1953 geboren. Unmittelbar nach der Geburt wurden Hauterscheinungen festgestellt, worauf das Kind in ein Kinderkrankenhaus eingewiesen wurde. Bei der Aufnahme bestanden derbe Papeln an den Unterarmen. Die Hauterscheinungen boten ein wechselndes Bild: fleckförmige entzündliche Rötungen, derbe Papeln und dickwandige Blasen, die kulturell Staphylococcen in mäßiger Zahl enthielten. Die Infiltrationen nahmen täglich an Stärke zu, mit Ausbildung von Hyperkeratosen. Im Blut fand sich gleichzeitig mit dem Höhepunkt der Hauterscheinungen eine Eosinophilie von 17 %. Der erste Zahn brach mit 9 Monaten durch. Bei der Nachuntersuchung im Alter von einem Jahr zeigten sich stahlgraue Pigmentierungen am seitlichen Stamm, in den Leistenbeugen und Beugeflächen der unteren Extremitäten mit spritzerartiger und linearer Anordnung. Mit 6 Jahren wurde das Mädchen wieder gesehen. Es war dem Alter entsprechend gewachsen und in der geistigen Entwicklung nicht gestört. Die Untersuchung der Haut ergab im Bereich des linken Oberschenkels und der Leistenbeuge vereinzelte dunkelbraun pigmentierte Stellen. In der

linken Achselhöhle zeigten sich kleine Linien, die in ihrem Farbton nicht sehr intensiv erschienen. Das rechte Auge war voll sehfähig und normal, das linke amaurotisch und einwärts schielend. Der Befund ergab links einen unregelmäßig begrenzten Optikus. Am Kopf kleine haarlose Stellen. Der Zahnstatus war: $\frac{6 \quad IV\ III\ II\ I \;/\; I\ II\ III\ IV}{6\ V\ IV\ III\ II\ I \;/\; I\ II\ III\ IV}$.

Fall 5

Die Eltern gesund, keine Hautkrankheiten bekannt. Die Mutter ist die dritte von 4 Geschwistern, 2 Mädchen und 2 Knaben. Keine Fehlgeburten.

Das Kind T. W. wurde am 20. 1. 1951 geboren. Unmittelbar nach der Geburt fielen dem Arzt Hauterscheinungen auf. Am 6. Lebenstag zeigten sich an den Extremitäten linsengroße derbe Infiltrationen mit graubraunen Knötchen in linearer Anordnung. Später bildeten sich dickwandige Blasen auf einzelnen Infiltraten. Das Kind wurde mit Penicillin und Kaliumpermanganatlösung behandelt, ohne daß sich die Erscheinungen besserten. Bei der Nachuntersuchung am 30. 6. 1952 zeigten sich Pigmentierungen mit einem graubraunen bis stahlgrauen Farbton an den primär affizierten Stellen. Diese spritzerartigen Pigmentierungen wiesen teils lineare Anordnung auf. Bei der Kontrolluntersuchung am 19. 11. 1953 wurde eine Probeexzision vorgenommen. Der histologische Befund von Dr. Müller ergab in den oberen Cutisschichten vermehrte Chromatophoren, die feinkörniges Melanin enthielten. Außerdem sah man in der Cutis perivasculäre chronisch entzündliche Infiltrate mit Oedemen. Eine Untersuchung in der Zahnklinik am 6. 1. 1959 ergab röntgenologisch eine Nichtanlage von $\frac{7\ 5\ 2 \;/\; 2\ 3\ \ 7}{\ \ 5 \;/\ \ }$. Pigmentationen fanden sich noch beiderseits des Genitale, in der Vertiefung des Nabels und an beiden Thoraxhälften, links intensiver als rechts. Augenanomalien sind nicht bekannt.

Fall 6

Beide Eltern gesund. Die Patientin hat noch eine gesunde Schwester.

R.K. wurde am 20. 3. 1947 geboren. Im Alter von 8 Monaten trat nach einem Exanthem, angeblich Röteln, eine schiefergraue Fleckenbildung an der linken Körperseite und der Achselgegend auf. Die Veränderungen hatten eine streifige Anordnung über der linken Brustseite. Später traten derartige Veränderungen an der rechten Körperseite auf mit einer geringeren Intensität als links. Das Kind wurde mit 8 Monaten in eine Klinik eingewiesen. Zur Zeit der Aufnahme bestanden graubraune Pigmentationen vorwiegend an der linken Brustseite und am Abdomen. Die Form der Pigmentflecke war streifig, am Abdomen netzartig aufgelockert. Auf den befallenen Hautbezirken bildeten sich Hyperkeratosen. Extremitäten, Rücken und Kopf waren frei. Drei Jahre später wurde das Kind nachuntersucht. Am linken Auge fand sich ein Strabismus convergens. Eine Probeexzision an der Universitäts-Hautklinik ergab das Bild einer Incontinentia pigmenti. Eine am 9. 7. 1957 erhobene Zahnuntersuchung ergab eine Nichtanlage von $\frac{7}{7}\,/\,\frac{2\ 7}{7}$. / 5 erscheint palatinal von / 6 . 2 / war als Zapfenzahn durchgebrochen.

Fall 7

In der Familie sind keine Hautkrankheiten bekannt. Die Mutter hat eine Schwester. Außer der erkrankten Tochter hat sie noch zwei gesunde Knaben und ein Mädchen. Sie hatte eine Fehlgeburt Mens III.

Am 16. 2. 1949 wurde das Kind G.R. geboren. Die Mutter gibt an, daß seit der Geburt geringe bräunliche Streifen an den Beinen bestanden haben. Bei geringem Fieber verfärben sich diese Herde stärker braun-

rot. Im Alter von 8 Jahren wurde das Kind in einer Klinik mit Fieber nach einer Erkältung vorgestellt. An den Beinen kam es zu den erwähnten Veränderungen, so daß das Mädchen wegen Schmerzen etwa vier Tage das Bett hüten mußte. Bei der Aufnahme in der Universitäts-Hautklinik Eppendorf wurde folgender Hautbefund erhoben: Im Bereich der beiden Axillen, Ellenbeugen und seitlichen Partien des Stammes befanden sich unregelmäßig pigmentierte Herde mit einer spritzerartigen und streifigen Anordnung bis zu den Inguines hinziehend.

An der Innenseite der Oberschenkel, stärker an beiden Unterschenkeln, eine streifenförmige braune bis rötliche Pigmentation mit hyperkeratotischen Auflagerungen. Am 16. 1. 1958 wurde eine Probeexzision in der linken Leistenbeuge durchgeführt. Der histologische Befund ergab das Bild einer Incontinentia pigmenti. Die Augenuntersuchung zeigte einen normalen Befund. Eine am 14. 1. 1958 erfolgte röntgenologische Untersuchung ergab eine Nichtanlage von $\frac{7}{7} / \frac{7}{7}$.

Fall 8

In der Familie sind keine Haut- oder Krampfkrankheiten bekannt. Die Mutter hat noch eine ältere gesunde Schwester. Sie gibt an, doppelt zu sehen und auf dem rechten Auge immer schlecht gesehen zu haben. Vor der Geburt der Patientin hatte die Mutter zwei Fehlgeburten im 4. Monat.

Die Patientin E.R. wurde am 21. 3. 1954 geboren. Am 3. Lebenstag trat eine schwere "Urtikaria" mit Durchfall auf. Das Kind wurde deswegen vom 10. bis 14. Tag künstlich ernährt. Dieses änderte nichts an dem Ausschlag. Bis zur 6. Woche wurde es mit Cortison behandelt, wobei die Hautstellen krustig und warzig abheilten. Nach mehreren Monaten traten an

den affizierten Stellen dunkle Pigmentflecke auf. Nach Aussage der Mutter sollen sich nach Erregung rote Flecke am Körper bilden. Bei der Untersuchung zeigten sich Pigmentflecke am Stamm, der Nabelgegend und an der linken Thoraxhälfte, die einen intensiveren Farbton aufweist. Streifige Pigmentationen waren am linken Bein zu erkennen, am linken Arm in Ellenbogenhöhe eine pigmentarme Narbe. Am Kopf in Gegend des Wirbels fanden sich einige haarlose Stellen. Es bestand eine ausgeprägte spastische Tetraplegie mit athetoiden Bewegungen der Arme. Die Röntgenuntersuchung der Zähne ergab ein Fehlen von: $\frac{7\ \ 5\,4\ \ 2\,/\,2\,4\,5\ \ 7}{7\ \ \ \ 4\ \ /\ \ \ \ \ \ 7}$.

Fall 9

Familien-Anamnese: Die Eltern sind gesund. Die Mutter hat einen gesunden Bruder. Der Bruder der Patientin hat beiderseits einen Klumpfuß, an der linken Bauchseite einen großen unregelmäßig begrenzten Pigmentflecken auf normaler Haut.

Die Patientin C.H. wurde am 1. 10. 1952 geboren. Von der Geburt an bestand eine stark schuppende Haut. Im 2. Lebensjahr trat im Bereich des Rückens, des linken Oberarmes, des linken Unterschenkels und am rechten Fußrücken eine graubraune striäre und spritzerartige Verfärbung der Haut auf, die sich in den folgenden Jahren fast vollständig zurückbildete. Eine für das 1. Stadium übliche Blasenbildung konnte von der Mutter nicht beobachtet werden. Die uns freundlicherweise von Herrn Dr. Müller überlassenen Farbaufnahmen lassen aber keinen Zweifel an der Diagnose zu.

Das 7 Jahre alte Mädchen ist altersgemäß gewachsen. Die Haut war im Bereich der beiden Unterschenkel rauh und schuppig. Am linken Schulterblatt

sind noch 4 spritzerartig schmutzigpigmentierte Flecken zu erkennen. Das Kind soll nach Angaben der Mutter konzentrationsschwach sein.

Zusammenfassung des klinischen Bildes und Differentialdiagnose

In allen Fällen, außer dem letzten Fall, bestand ein entzündliches Vorstadium mit Bläschenbildung, die nach Abheilung am Rumpf und Beinen eine Pigmentation hinterließen. Im 1. und 2. Lebensjahrzehnt verschwindet die Pigmentation gewöhnlich. Neben den Hauterscheinungen sind die Störungen an den Augen und Zähnen charakteristisch für das BLOCH-SULZBERGER Syndrom.

Ein ähnliches Syndrom, das von NAEGELI unter dem Namen familiärer Chromatophorennaevus beschrieben wurde, wurden von FRANCESCHETTI und JADASSOHN abgetrennt. Die Kardinalsymptome der NAEGELIschen Pigmentdermatose sind: netzförmige Hautpigmentationen, schadhafte Zähne, aber kein Fehlen von Zähnen, Keratosis palmaris et plantaris, verminderte Schweißdrüsenfunktion. Die entscheidensten Merkmale sind die diffusere Ausbreitung über den ganzen Körper, die reticuläre Form der Pigmentation, ihr Bestehenbleiben im Erwachsenenalter und die dominante Vererbung auf beide Geschlechter, im Gegensatz zu der spritzerartigen Form der BLOCH-SULZBERGERschen Incontinentia pigmenti, mit dem fast ausschließlichen Auftreten im weiblichen Geschlecht.

Ätiologische Hypothesen in der Literatur

BLOCH und SULZBERGER hielten eine Schädigung der Basalzellen für verantwortlich, die das Pigment nicht halten können, das dann in das Stratum papillare abtropft und wie bei einer Tätowierung in den Bindegewebszellen liegen bleibt. UEBEL und HABER ziehen die Möglichkeit einer Virusinfektion während der Schwangerschaft in Erwägung. HABER glaubt, daß eine entzündliche Erkrankung, die zu einer Nekrose der Basalzellen führt, die Ursache der Incontinentia pigmenti sei. BOEGER kommt in einer Dissertation zu dem Schluß, daß die Erkrankung durch vorübergehende Schädigung der Basalzellen, durch Entzündungen exogener und unklarer Genese hervorgerufen werde.

Besprechung des familiären Vorkommens

Außer den mehrfachen Vorkommen in drei Familien des eigenen Beobachtungsgutes zählen wir weitere 22 Familien aus der Literatur und brieflichen Mitteilungen, in denen mehrere weibliche Mitglieder von der Anomalie betroffen waren. Die wichtigsten Daten über die betroffenen Mitglieder werden hier kurz angeführt. Außer den Hautläsionen ist die Nichtanlage von Zähnen berücksichtigt.

ASBOE-Hansen : Von den 3 Geschwistern waren 2 Mädchen an der Incontinentia pigmenti erkrankt. Der Knabe war gesund.

BARDACH : Eineiige Zwillinge mit typischer Incontinentia pigmenti an Rumpf und Beinen.

BRAIN und CALNAN : Zwei von 6 Mädchen hatten Incontinentia pigmenti. Die Mutter war auf dem linken Auge blind durch eine angeblich posttraumatische Katarakt.

CARNEY : Bei der Mutter waren 14 Zähne nicht durchgebrochen. Die Röntgenkontrolle ergab fehlende Anlagen.

CRAMER und SCHMIDT : Beide Mädchen waren von der Anomalie betroffen. Die Mutter hatte streifige Depigmentierungen an den Waden. Vor 10 Jahren tra-

ten bei ihr dystrophische Nagelveränderungen auf. Störungen der Zehennägel waren bei 2 älteren Brüdern beobachtet worden.

ELEFANT und VYCHYTIL : Die Mutter der Patientin hatte als Säugling einen "Pemphigus", und es fehlten ihr folgende Zähne: $\frac{7\ 5\ 3 / 3\ 4\ 5\ 7}{/\ 3\ 4\ 5\ 7}$. Die Großmutter hatte eine komplette "Augenzahn"-Agenesie.

ELEFANT : Die Mutter und Großmutter der Patientin hatten eine partielle Anodontie.

FINDLAY : An der unteren Schulter- und Halsseite der Mutter waren bandförmige reticuläre Pigmentierungen zu erkennen. Eine mütterliche Tante hatte Pigmentflecke, am linken Auge einen Strabismus divergens und Glaskörpertrübung.

GERTLER : Bei der Mutter der Patientin besteht eine Unterzahl an Zähnen. Bei einer Schwester ist die Sehkraft auf einem Auge auf 20 % reduziert.

KITAMURA FUKUSHIRO MIYABAYASHI : Die Mutter hatte ähnliche, aber atrophische Läsionen an den Beinen wie ihre beiden betroffenen Töchter. Eine 4jährige nicht betroffene Tochter litt an epileptischen Anfällen. Zwei Fehlgeburten.

MARTY
BECHTEL
WOOD : Die Mutter der Patientin und zwei ihrer Schwestern waren von der Incontinentia pigmenti betroffen. Ein Bruder der Mutter hatte zwei leicht pigmentierte Flecken an der linken Brustseite. Er hatte weiterhin mit Jackson-Anfälle zu tun. Die Großmutter der Patientin hatte Hautläsionen in der Kindheit. Mit 42 Jahren waren noch zwei kleine unregelmäßige netzförmige 2 • 2 cm große Pigmentflecke am Rücken zu erkennen.

MELIN : Außer der Patientin war die Mutter von der Anomalie betroffen. Die Patientin hatte einen gesunden Bruder.

MOYNAHAN : Die Mutter hatte dieselben Hautläsionen wie die Tochter.

OROZCO : Mutter und Tochter waren betroffen. Der Bruder war gesund. Die Tante krampfte seit der Kindheit, Folge einer Meningitis?

PFEIFFER : Bei der 13jährigen Schwester der Patientin fehlten mehrere Zähne. Die bleibenden Zähne waren zum Teil deformiert.

PHILPOTT : In zwei Familien hatten Mutter und Tochter die Incontinentia pigmenti. Den Müttern fehlte die Hälfte der Zähne.

ROZEHNAL und VODICKA	:	In dieser Familie waren alle 4 Töchter von der Incontinentia pigmenti betroffen.
	:	4 Brüder waren gesund. Die Mutter hatte Hyperpigmentationen und Naevi spilii. Das Original war uns nicht erreichbar.
RUBIN und BECKER	:	Die Mutter und ihre beiden Töchter waren von der Incontinentia pigmenti betroffen.
SCOTT, FRIEDEMANN, CHITTERS, PEPLER	:	In dieser Familie hatten zwei Schwestern je eine betroffene Tochter. Zwei weitere Fälle, die im brieflich mitgeteilten Stammbaum als Incontinentia pigmenti bezeichnet waren, sind unsicher. Hierbei handelt es sich um eine Cousine mütterlicherseits, die blind und taub war, mit mißgebildeten Händen und Füßen. Ein weiteres weibliches Mitglied der Familie war blind, hatte Krämpfe und war niemals gelaufen.
SULZBERGER mit FRAZER und HUNTER	:	Außer der Patientin waren die Mutter, die Schwester der Mutter und die Großmutter von Haut-, Zahn- und Augen-Anomalien betroffen.
THOROZKAY	:	Mutter und Tochter hatten die Hauterscheinungen der Incontinentia pigmenti.

Die folgenden Beobachtungen von Pigmentflekken oder Augenanomalien sind von fraglicher Bedeutung, sollen aber der Vollständigkeit halber mitangeführt werden:

BECK : Der Bruder der Patientin, der zusätzlich an Asthma leidet, hatte ein typisch atopisches Ekzem. Die Mutter hatte ein "Ekzem" als Neugeborenes.

BURMEISTER (HANSEN) : Bei der Mutter waren keine Hauterscheinungen mehr zu sehen, dagegen ein brauner Fleck im rechten oberen Eckzahn, der so tief ging, daß er sich durch Abschleifen nicht entfernen ließ.

CURTH : Zwei Schwestern und die Mutter der Patientin hatten Knochenmißbildungen, Atrophoderma und "Incontinentia pigmenti". Atypische Fälle? Chondrodystrophia calcificans?

FRANCESCHETTI und BLOCH : Die Mutter der Patientin zeigte am Hals eine Pigmentation vom Typ des Chloasma uterinum links stärker als rechts.

FRANKLIN : Der Vater und Bruder der Mutter waren auf einem Auge blind.

HEILESEN : Eine Tante der Patientin hatte einen Strabismus.

KUESTER und SALUS : In der einen Familie waren außer der betroffenen Patientin noch zwei Fehlgeburten im V. und VI. Monat.

Bei der zweiten Familie waren 7 Geschwister 3 gesunde Schwestern und ein gesunder Bruder. Eine Schwester starb mit 6 Wochen. Bei einer anderen Schwester traten mit 6 Wochen Hauteiterungen auf.

KALAFATIC : Der Vater der Patientin hatte einen Mikrophthalmus und eine Amblyopie.

OLDFELT : Der Vater der Patientin hatte braun pigmentierte Bezirke am Rumpf, angeblich nach Windpokken. Bei einer Tante müttlicherseits trat im Alter von einem Monat ein Bläschenausschlag an der ganzen rechten Körperseite auf, der keine Pigmentation zurückgelassen hat.

VILANOVA und PINOL AGUADE : In diesem Fall hatte der Vater der Patientin auf der Haut des Rückens und der Brust zahlreiche dunkelbraun pigmentierte Flecken, die leicht erhaben, oval, von Linsengröße und gröper waren und als Syringome angesprochen wurden. An der Flanken- und Lendengegend zeigten sich netzförmige Pigmentierun-

gen von kastanienbrauner Farbe. Die Zähne waren normal.

ZAKON und EIRINBERG : Die Schwester der Patientin hatte mit 2 Jahren Pigmentläsionen an der Brust.

Zusammenfassend können wir sagen, daß bei sicheren familiären Vorkommen immer nur weibliche Verwandte der Mutter, Mütter oder Schwestern von Incontinentia pigmenti betroffen waren. 2 Mitglieder waren in 12 Familien betroffen, 3 Mitglieder in 7 und 4 in 3 Familien. In keinem Fall wurde die Incontinentia pigmenti bei weiblichen Verwandten der väterlichen Seite gesehen. In keinem Fall wurde sie in der mütterlichen Familie durch gesunde Männer übertragen.

Die Genetik der Incontinentia pigmenti

Die fast völlige Beschränkung der Krankheit auf das weibliche Geschlecht und das häufige familiäre Vorkommen fordern zu einem genetischen Erklärungsversuch heraus.

LENZ vermutet, daß sich die Incontinentia pigmenti wie der notch-wing-Typ bei Drosophila vererbt. Hierbei handelt es sich um verschieden große Deficiencies des X-Chromosoms, die das Gemeinsame haben, daß sie alle den Notch-wing-Locus zum Ausfall bringen. Diese Anomalie äußert sich darin, daß bei den Weibchen die Flügel eingekerbt sind. Kreuzt man ein normales Männchen mit einem betroffenen Weibchen, entstehen in gleicher Häufigkeit: notch-wing Weibchen, normale Weibchen und normale Männchen. Beim männlichen Geschlecht führt das defiziente X-Chromosom, das neben sich kein normales X-Chromosom zu der Überdeckung des Stückausfalles hat, zu einem mißgebildeten frühembryonal absterbenden Keim. Die Vererbung erfolgt daher immer nur von weiblichen Tieren auf die Hälfte der weiblichen Nachkommen. Eine gleiche X-chromosomale, im männlichen Geschlecht embryonal letale Vererbung, käme auch für die Incontinentia pigmenti in Betracht. Man könnte zunächst auch an dominante Vererbung mit Begrenzung auf das weibliche Geschlecht denken, d.h. an eine Vererbung, bei welcher das pathogene Gen nur im weiblichen Geschlecht zu krankhaften Erscheinungen führen würde, im männlichen Geschlecht dagegen nicht erkennbar wäre. Dagegen spricht, daß niemals eine Übertragung durch einen gesunden Mann beobachtet worden ist. Weiterhin wäre bei geschlechtsbegrenzter Vererbung zu erwarten, daß unter den gesunden Geschwistern der Patientinnen doppelt soviel Knaben als Mädchen sein müßten, da zu den von der Anlage freien gesunden

Brüdern noch die die Erbanlage besitzenden, aber von der Anomalie freien Brüder kommen würden. Bei der Abzählung der gesunden Geschwister der eigenen Fälle kommen 10 Knaben auf 11 Mädchen. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, wurden in den untersuchten Familien 13 Aborte angegeben. Dies erscheint eine ungewöhnlich hohe Zahl zu sein. Vielleicht entsprechen diese Aborte teilweise den embryonal abgestorbenen männlichen Genträgern (s. Tab. 1). Tabelle 2 zeigt uns eine Übersicht über das Geschlechtsverhältnis der gesunden Geschwister der in der Literatur veröffentlichten Fälle. Die Autoren, die uns durch persönliche Mitteilungen Daten über die Ge-

Tabelle 1

Geschlechtsverhältnis der gesunden Geschwister bei den eigenen Beobachtungen

Fälle	Patienten	Geschwister		Aborte
	♀	♂	♀	
Fall 1	4	–	2	6
	1	1	2	–
Fall 2	1	1	–	3
	2	1	1	1
Fall 3	2	1	1	–
	1	3	3	?
Fall 4	1	–	–	–
Fall 5	1	–	–	–
Fall 6	1	–	1	–
Fall 7	1	2	1	1
Fall 8	1	–	–	2
Fall 9	1	1	–	–
	17	10	11	13

schwister vermittelt haben, sind mit den Buchstaben PM gekennzeichnet. Bei der Auszählung der gesunden Geschwister erhalten wir 55 Knaben und 44 Mädchen. Diese Zahlen zu den eigenen Beobachtungen

Tabelle 2

Geschlechtsverhältnis der gesunden Geschwister aus der Literatur und persönlichen Mitteilungen

Autor	Patienten	Geschwister	
	♀	♂	♀
Asboe-Hansen	2	1	–
Beck	1	1	1
Brain und Calnan	2	–	4
Carney (PM)	2	3	–
Carol und Bour	1	–	1
Cramer und Schmidt	1	2	–
Elefant (PM)	6	1	2
Findlay	1	1	–
Fleck	1	1	–
Gasteiger (PM)	1	1	–
Gertler (PM)	2	2	4
Holtz (PM)	2	6 *)	2
Jaramillo	1	1	–
Kalafatic (PM)	1	–	1
Kitamura	2	–	1
Küster und Salus (PM)	2	2	5
Levi	1	1	–
Marty	5	3	–
Melin	1	1	–
Oldfelt (PM)	1	1	3
Orozco	1	2	1
Pfeiffer (PM)	2	1	–
Rozehnal und Vodicka	4	4	–
Schürmann	1	1	–
Schulze und Noack (PM)	1	2	2
Scott, Friedemann (PM)	4	3	3
Scott M.J.	1	1	1
Seidlmayer	2	–	1
Siemens (PM)	2	7	5
Stringa	1	–	1
Sulzberger	1	4	–
Undeutsch	1	1	2
Wodniansky	1	–	4
Wollensak (PM)	1	1	–
	59	55	44

*) + 1 Totgeburt im 7. Monat

gerechnet, ergeben auf 65 Knaben 55 Mädchen, das sind 54,2 ± 4,57 % Knaben. Bei geschlechtsbegrenzter Vererbung wäre ein Verhältnis von 2:1 Knaben zu Mädchen zu erwarten oder unter Berücksichtigung des normalen Geschlechtsverhältnisses von 68 % Knaben. Das gefundene Verhältnis von 54,2 % ± 4,57 % weicht etwa um den dreifachen mittleren Fehler hiervon ab. Dagegen weicht der Prozentsatz von 54,2 um weniger als den einfachen mittleren Fehler vom normalen Geschlechtsverhältnis 51,4 % Knaben ab.

In den Berichten von ASBOE-HANSEN, BAMBRIDGE, CARNEY, GRÜNEBERG, JARAMILLO, KITAMURA, KÜSTER, LIEB, SCHULZE und WOLLENSAK wurden insgesamt 11 Fehlgeburten erwähnt. In diesen Familien waren 16 kranke und 20 gesunde Kinder. Eine Beurteilung ist hier nicht möglich, da die Literaturangaben über Fehlgeburten unvollständig sind.

Tabelle 3

Geschlechtsverhältnis der gesunden Geschwister der Mütter bei den eigenenen Beobachtungen

Fälle	Geschwister der Mütter		
	♀	♂	♀
Fall 1	– –	1 1	2 2
Fall 2	1 –	1 –	1 3
Fall 3	–	3	3
Fall 4	–	1	1
Fall 5	–	2	1
Fall 6	–	–	–
Fall 7	–	–	1
Fall 8	–	–	1
Fall 9	–	1	–
	1	10	15

Bemerkenswert ist das Ergebnis der Auszählung der gesunden Geschwister der Mütter. In den eigenen Fällen erhalten wir 15 Tanten auf 10 Onkel.

Bei der Auszählung der Geschwister der Mütter aus der Literatur und persönlichen Mitteilungen (PM) (s. Tab. 4) finden wir 21 Mädchen zu 17 Knaben. Zählen wir diese zu den Geschwistern der eigenen Beobachtungen, so ergeben sich auf 36 Mädchen nur 27 Knaben. Dieses Überwiegen der Mädchen läßt vermuten, daß sich unter den weiblichen Geschwistern der Mütter einige undiagnostizierte Fälle von Incontinentia pigmenti verbergen können.

Tabelle 4

Geschlechtsverhältnis der Geschwister der Mütter aus der Literatur und persönlichen Mitteilungen

Autor	Geschwister der Mütter		
	♀	♂	♀
Burmeister (PM)	-	1	-
Cramer u. Schmidt	-	2	-
Elefant (PM)	-	1	2
Gertler (PM)	-	2	2
Holtz (PM)	-	4	1
Philpott	1	-	-
Schulze (PM)	-	-	2
Scott (PM)	-	5	14
Sulzberger	1	2	-
	2	17	21

Die Fortpflanzungswahrscheinlichkeit der Patientinnen mit Incontinentia pigmenti läßt sich nach den Angaben der Literatur ungefähr auf 80 % schätzen. Rund 20 % sterben frühzeitig oder kommen

durch zerebrale Störungen nicht zur Fortpflanzung. Ein geschlechtsbegrenztes Gen, das im männlichen Geschlecht immer, im weiblichen Geschlecht meist mit normaler Vitalität und Fortpflanzungsfähigkeit vereinbar ist, ist nur einer geringen Auslesewirkung unterworfen. Ein derartiges Gen kann sich ziemlich ungehindert durch zahlreiche Generationen ausbreiten. Familiäres Vorkommen ist in der Regel zu erwarten. Anders ist die Situation bei einem Gen mit nahezu regelmäßiger Letalwirkung im männlichen Geschlecht und herabgesetzter Fortpflanzung im weiblichen Geschlecht. Von allen durch Neumutation auftretenden derartigen Genen würden 2/3 an das weibliche, 1/3 an das männliche Geschlecht gelangen, weil das weibliche Geschlecht 2, das männliche Geschlecht nur 1 X-Chromosom hat. Von den weiblichen Genträgern würden je 50 % der Gene an jedes der beiden Geschlechter weitergegeben werden. 50 % würden daher in jeder Generation an männliche Zygoten gelangen und damit der Auslese anheim fallen. Aber auch die 50 % an weiblichen Nachkommen gelangenden Gene haben noch eine gewisse nachteilige Wirkung. Nimmt man an, daß die effektive Fruchtbarkeit im männlichen Geschlecht infolge der frühembryonalen Letalität gleich null ist, so müssen über ein Drittel aller Fälle auf neuen Mutationen beruhen. Die Häufigkeit sporadischer Fälle spricht also zugunsten geschlechtsgebundener (X-chromosomaler) und gegen geschlechtsbegrenzte Vererbung. Allerdings sind sicher nicht alle als sporadisch angesehenen Fälle wirklich sporadisch, da oft bei den Müttern nicht auf die unauffälligen Zeichen an der Haut und auf das Gebiß geachtet wurde.

Wie bereits erwähnt, fanden sich auf 204 weibliche Patienten 6 (7 ?) männliche, was gegen eine im männlichen Geschlecht letale Mutation spricht. Jedoch bleiben auch in der experimentellen Genetik gelegent-

lich einzelne Individuen mit Letalfaktoren am Leben. Man spricht von "Durchbrennern". Die männlichen Patienten mit Incontinentia pigmenti können solche Durchbrenner sein.

Zusammenfassung

Auf Grund von neun Ausgangsfällen und acht Sekundärfällen wird das Krankheitsbild der Incontinentia pigmenti beschrieben. Diese Hautkrankheit, die fast nur das weibliche Geschlecht befällt, äußert sich kurz nach der Geburt in einem papulovesikulösen Hautausschlag, der nach Abheilen eine Pigmentation hinterläßt. Die stahlgraue bis schmutzigbraune Pigmentation ist hauptsächlich an Stamm und Extremitäten lokalisiert mit einer spritzerartigen und streifigen Anordnung. Weitere Störungen findet man an Augen, Zähnen und Nervensystem. Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts und die familiäre Häufung lassen eine genetische Ursache vermuten.

Eine Vererbung ausschließlich im weiblichen Geschlecht kann erstens auf einer Begrenzung der Manifestation des Gens auf das weibliche Geschlecht beruhen, zweitens aber auf einem X-chromosomalen Gen, das im männlichen Geschlecht zum embryonalen Tod führt, wie es für die notch-wing-Anomalie der Drosophila bekannt ist. Zugunsten der X-chromosomalen Letalwirkung sprechen das normale Geschlechtsverhältnis der gesunden Geschwister, das Fehlen von Fällen auf der väterlichen Seite der Familie und die Häufigkeit sporadischer Fälle.

Literaturverzeichnis

Adamson, H.G. : A circinate eruption diagnosed in India as "Dhobie itch", Brit. J. Dermat. 19, 198 (1907)

Asboe-Hansen, G. : Bullous keratogenous and pigmentary dermatitis with blood eosinophilia in newborn girls, Arch. Dermat an Syph. 67, 152 - 157 (1953)

Bambridge, H. : Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome) Pediatrics 12, 622 - 627 (1953)

Bardach, M. : Systematisierte Naevusbildung bei einem eineiigen Zwillingspaar, Zeitschr. f. Kindhk. 39, 542 - 550 (1925)

Beck. G.A. : Incontinentia pigmenti, Brit. J. Dermat. 69, 286 (1957)

Beintema, K. : Incontinentia pigmenti (Melanosis corii degenerativa), Nederl. Tijdschr. Geneesk, 78, 4910 (1934)

Blaschko, A. : Die Nervenverteilung in der Haut in ihren Beziehungen zu den Erkrankungen der Haut, Wien 1902

Bloch, B. : Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion, Schwz. med. Wschr. 56, 404 (1926)

Boeger, R. : Neuere Anschauungen über die sogenannte Incontinentia pigmenti, als Beitrag zum Naevusproblem. Inaug. Diss. Hamburg (1952)

Brain, R.T., Calnan, C.D. : Incontinentia pigmenti, Proc. 10th Internat. Congr. Dermatol. London 1952, 443 - 444 (1953)

Burmeister, W. : Incontinentia pigmenti, Dtsch. med. Wschr. 2198 - 2201 (1957)

Carney, R.G. : Incontinentia pigmenti, A report of five cases and review of the literature, Arch. of Dermat. 64, 126 - 135 (1951)

Cole, J.C., Cole, H.G. : Incontinentia pigmenti, Associatet with changes in the posterior chamber of the eye, Amer. J. Ophth. 47, 321 - 327 (1959)

Cormie, R.L. : Incontinentia pigmenti, Brit. J. Dermat. 65, 285 (1953)

Cramer, J.A., Schmidt, W.J. : Incontinentia pigmenti, Report of six cases, Arch. of Dermat. 71, 699 - 702 (1955)

Crawford, G.M., Damiani, C.R. : Incontinentia pigmenti, Arch. of Dermat and Syph. 60, 926 - 927 (1949)

Curth, H.O. : Incontinentia pigmenti in a girl aged 13 months, Arch. of Dermat. 60, 970 (1949)

Ders. : Follicular Atrophoderma and Pseudopelade associatet with Chrondrodystrophia Calcificans congenita, Arch. of Dermat. 66, 528 (1952)

Doorning, J.S. : Über Incontinentia pigmenti und über Siemens-Bloch'sche Erkrankung, Dermatologica. 102, 63 - 72 (1951)

Elefant, E., Vychytil, O. : Incontinentia pigmenti, Ann. Pediatr. (Basel) 188, 105 - 116 (1952)

Epstein, S., Vedder, J., Pinkus, H. : Bullous variety of Incontinentia pigmenti, Arch. of Dermat. 65, 557 - 567 (1952)

Findlay, G.H. : On the pathogenesis of Incontinentia pigmenti. With observations on an associated eye disturbance resembling retrolental fibroplasia, Brit. J. Dermat. 64, 141 - 146 (1952)

Fleck, F. : Beitrag zum Krankheitsbild der Incontinentia pigmenti, (Bloch-Sulzberger), Dermat. Wschr. 112, 1191 - 1195 (1959)

Franceschetti, A.: Jadassohn, W.A. A propos de l' Incontinentia pigmenti, délimitation de deux syndromes différents figurants sons le meme terme, Dermatologica. 108, 1 - 28 (1954)

Frankling, W.A. : Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger), Proc. Royal Soc. Med. 45, 219 (1952)

Garrod, A.E. : Peculiar Pigmentation of the skin in an infant, Clin. Soc. Transactions (London) 39, 216 (1906)

Gasteiger, H. : Incontinentia pigmenti, Ber. Dtsch. Ophth. Ges. 57, 292 (1951)

Gertler, W. : Melanosis cutis systematica mit Initialexanthem und Hyperkeratose der unteren Extremitäten, Dermat. Wschr. 131, 183 - 184 (1955)

Grüneberg, Th. : Zur Frage der Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger), Archiv für klin. und exp. Dermat. 201, 218 - 254 (1955)

Haber, H. : The Bloch-Sulzberger Syndrome (Incontinentia pigmenti), Brit. J. Dermat. 64, 129 - 131 (1952)

Haxthausen, H. : Redemonstration of a year old child with bullous lichenoid eruption, Acta-Dermato-Vener. 15, 528 - 532 (1954)

Heilesen, B. : Incontinentia pigmenti, Acta Dermato-Vener. 28, 544 - 551 (1948)

Hopkins, J.C., Machacek, G.F. : Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger) Melanosis corii degenerativa. Chromatophore nevus (Naegeli), Arch. Dermat. 43, 728 - 731 (1941)

Jaramillo, R., Manterola, A., Rosselot, J. : Incontinentia pigmenti. Revista Chil. de Pediatria 19, 654 - 663 (1948)

Kalafatic, J. : Incontinentia pigmenti. Rer. Zbl. Hautkr. 91, 106 (1955)

Kern, A.B. : Incontinentia pigmenti, Arch. of Dermat. 77, 361 (1958)

Kitamura, K., Fukushiro, R., Miyabayshi : Incontinentia pigmenti in Japan. Introduction of 21 observed cases, Arch. of Dermat. 69, 667 - 673 (1954)

Krümmel, H., Rausch, L. : Anomalien des Auges bei der sogenannten Incontinentia pigmenti, Ophthalmologica, 130, 31 - 52 (1955)

Küster, F., Saulus, D. : Herpetiforme Dermatitis (Incontinentia pigmenti) im frühen Kindesalter, Arch. Kinderhk. 154, 257 - 265 (1957)

Lakiri, M.D. : Incontinentia pigmenti, Brit. J. Dermat. 67, 310 - 312 (1955)

Langer, S. : Incontinentia pigmenti, Dermat. Wschr. 135, 431 (1957)

Lapière, S. : Incontinentia pigmenti, Arch. belges Dermat. u. Syph. 7, 156 (1951)

Lechleuthner : Über eine seltene systematisierte Dermatose, Inaug. Diss. München (1925)

Lenz, W. : Mutationen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Klinik, Medizinische, 15, 679 - 702 (1959)

Levin, O. : Nevus reticularis and pigmentosus, Arch. of Dermat. 27, 141 (1933)

Lieb, W.A., Du Pont Guerry : Fundus changes in Incontinentia pigmenti, Amer. J. Ophth. 45, 265 - 271 (1958)

Luscombe, H.A., Pastras, T. : Incontinentia pigmenti, Arch. of Dermat. 72, 204 (1955)

Marty, J.D., Bechtel, H.B., Wood, C.E. : Incontinentia pigmenti, (Report of a Family), Arch. of Demat. 78, 607 - 611 (1958)

Melin, K. : Incontinentia pigmenti, Nordisk Medicin, 59, 698 (1958)

Miller, J.L. : Incontinentia pigmenti (!) associatet with Hydrocephaly, Arch. of Dermat. and Syph. 65, 213 - 214 (1952)

Moncorps, C. : Incontinentia pigmenti bei einem 2¼jährigen Knaben, Zbl. Haut und Ges. 50, 381 (1935)

Moynahan, E.J. : Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Anomaly), Brit. J. Dermat. 66, 356 (1954)

Naegeli, O. : Familärer Chromatophorennaevus, Schwz. med. Wschr. 57, 48, (1927)

Oldfelt, V. : Incontinentia pigmenti, Nordisk Medicin 59, 220 - 241 (1958)

Orozco, L.G. : Incontinentia pigmenti. Boletin Medico de Hospital Infantil, 12, 443 - 459 (1956) (Mexico)

Pfeiffer, R.A. : Das Syndrom der Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger), Münch. med. Wschr. 101, 2312 - 2317 (1959)

Philpott, J.A., Woodburne, A., Philpott, Q. : Incontinentia pigmenti, Arch. of Dermat. 71, 214 - 218 (1955)

Rotherwell, R. : Dermatitis herpetiformis ? Pemphigus, Arch. of Dermat. and Syph. 9, 646 (1924)

Rozehnal, V., Vodicka, F. : Incontinentia pigmenti in 4 girls of the same Family, Ref. Zbl. Hautkrh. 99, 338 - 339 (1957)

Rubin, L., Becker, S.W. : Pigmentation in the Bloch-Sulzberger Syndrome (Incontinentia pigmenti), Arch. of Dermat. 71, 214 - 218 (1955)

Schamberg, J.L. : Incontinentia pigmenti, Arch. of Dermat. (Chicago) 72, 204 - 205 (1955)

Scheidmann, H.M., Snyder, H.A. : Incontinentia pigmenti, 77, 144 (1958), Arch. of Dermat.

Schuermann, H. : Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger), Zbl. Haut und Geschlkrh. 62, 615 - 616 (1939)

Schulze, W., Noack, M. : Über das Frühstadium der Incontinentia pigmenti, Arch. Kinderhk. 156, 163 - 173 (1957)

Scott, J., Friedemann, A., Chitters, M., Pepler, W.J. : Ocular changes in the Bloch-Sulzberger Syndrome, Brit. J. Ophth. 39, 276 - 282 (1955)

Scott, M.J. : Dermatosis bullosum linearis Bullous keratogenous and pigmentary dermatitis with blood eosinophilia in newborn girls, Brit. J. Dermat. 64, 402 - 405 (1955)

Seidlmayer, H. : Über ein neues Syndrom multipler Abartung, Pigmentanomalie, kongenitale ektodermale Dysplasie, Nebennierenmarkaplasie, Zeitschr. Kinderhk. 63, 451 - 487 (1948)

Siemens, H.W. : Die Melanosis corii degenerativa, eine neue Pigmentdermatose, Arch. für Dermat. 157, 382 - 391 (1929)

Stringa, S.G., Pomposiello, T., Badaraco, J. : Incontinentia pigmenti, Zbl. Hautkrh. 77, 404 (1951/52)

Sulzberger, M.B. : Über eine bisher nicht beschriebene kongenitale Pigmentanomalie (Incontinentia pigmenti), Arch. für Dermat. und Syph., 154, 19 - 32 (1928)

Ders. Bloom, D. : Incontinentia pigmenti, Arch. of Dermat. 58, 468 (1948)

Ders. Frazer, J.F. Hunter, L. Incontinentia pigmenti, report of an additional case, with comment on possible relation to a new syndrome of familial and congenital anomalies, Arch. of Dermat. 38, 57 - 69 (1938)

Thorozkay, N. : Incontinentia pigmenti, Annales de Dermatologie et de Syphilographie, 85, 43 - 44 (1958)

Uebel, H.A., Ludwig, A., Korting, G. : Zur Kenntnis der Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger), Arch. für Dermat. und Syph. 196, 114 - 124 (1950)

Undeutsch, U., Undeutsch, W., Scheid, P. : Incontinentia pigmenti als Leitsymptom eines Komplexes multipler Abartungen, Zeitsch. für Kinderhk. 74, 484 - 505 (1954)

Vanbremeersch, Duperrat : Forme bulleuse et verruqueuse de l Incontinentia pigmenti, Etude de la dyskeratose, Bulletin Soc. Franc Dermat. et Syph. 63, 461 - 464 (1956)

Vilanova, X., Pinol Aguade, J. : Incontinentia pigmenti, Troubles sudoripares functionels dysplasiques et pigmentaires chez les ascendants, Ann. Dermat. Syph. (Paris) 86, 247 - 258 (1959)

Willi, H., Burckhard, W. : Incontinentia pigmenti, Dermat. Wschr. 135, 250 - 251 (1957)

Wilson, D.J. : Dermatitis herpetiformis in an infant, Arch. of Dermat. and Syph. 44, 58 - 62 (1941)

Wodniansky, P. : Das Syndrom der Incontinentia pigmenti, Arch. klin. exp. Dermat. 201, 49 - 71 (1955)

Wollensak, J. : Charakteristische Augenbefunde beim Syndrom Bloch-Sulzberger (Incontinentia pigmenti), Klin. Monatsbl. für Augenhk. 134, 692 - 706 (1959)

Zakon, S.J., Eirinberg, J.A. : A case for Diagnosis (Incontinentia pigmenti of Bloch-Sulzberger) Nevus pigmentosus et reticularis with Hyperkeratosis, Arch. Dermat. and Syph. 61, 1044 - 1045 (1950)

Lebenslauf

Ich, Richard Martin Loeber, bin am 22. Oktober 1936 in Otjiwarongo, Südwest-Afrika, als Sohn des Missionars Wilhelm Loeber und seiner Ehefrau Margarete Loeber geb. Nabow geboren. Im Januar 1942 wurde ich in die deutsche Abteilung der dortigen Volksschule aufgenommen. Die Schließung der deutschen Abteilung nach dem Krieg brachte es mit sich, daß nur noch in den beiden Amtssprachen Afrikaans und Englisch unterrichtet werden durfte. Meine höhere Schulausbildung erfolgte auf dem Paul Roos Gymnasium in Stellenbosch, Südafrikanische Republik, das ich von 1951 bis Ende 1954 besuchte. Im letztgenannten Jahre machte ich mein Matrik.

Meine Eltern traten Ende 1954 ihren Deutschlandurlaub an. Ich reiste mit ihnen, und so ergab es sich, daß ich mich entschloß, an einer deutschen Universität Medizin zu studieren.

Im Sommer-Semester 1955 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität in Marburg a.d. Lahn. Als deutscher Staatsangehöriger wurde mir nach einer Ergänzungsprüfung das deutsche Abitur zugesprochen. Nach erfolgter Absolvierung der vorklinischen Semester bestand ich nach dem Winter-Semester 1957/58 an der genannten Universität das Physikum. Ich beschloß, für die Dauer des ersten klinischen Semesters noch in Marburg zu bleiben, um dann für ein weiteres Semester in Wien zu studieren. Dies betrifft das Winter-Semester 1958/59.

Seit dem Sommer-Semester 1959 bin ich an der Universität Hamburg immatrikuliert, wo ich Ende Juli 1961 meine ärztliche Ausbildung mit dem Staatsexamen abschloß.

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1